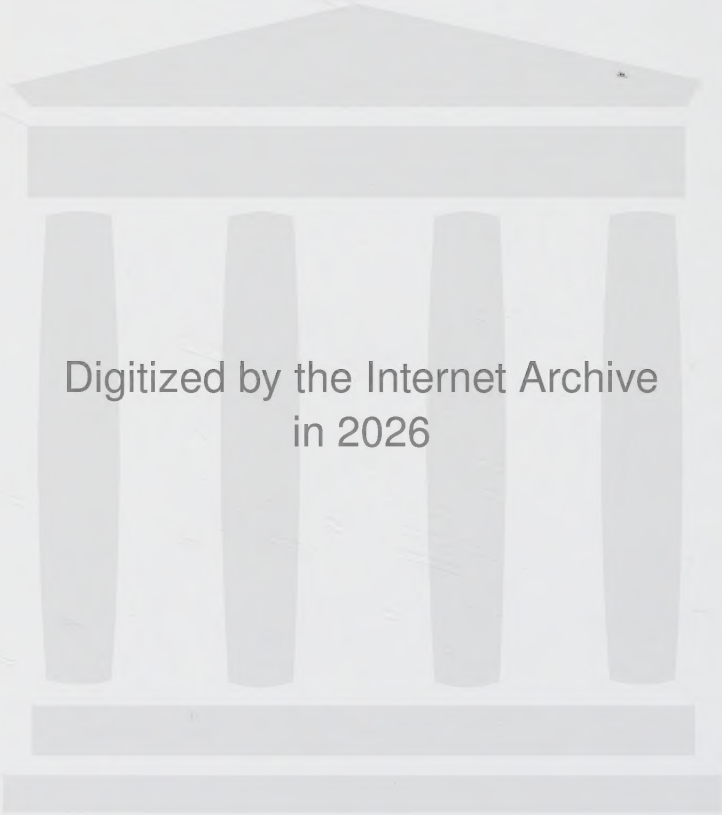
Aus der Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Günter Neuhaus

Vergleich zwischen histologischen Befunden und verschiedenen klinischen Kriterien bei akuter und chronischer Hepatitis

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehemaligen Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christoph Krumsdorf
aus Forst

1970


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546510_0070

Aus der Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Günter Neuhaus

Vergleich zwischen histologischen Befunden und verschiedenen klinischen Kriterien bei akuter und chronischer Hepatitis

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehemaligen Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christoph Krumsdorf
aus Forst

Ehem. Dekan: Professor Dr.med. Herbert Lax

Referent: Professor Dr.med. Meta Alexander

Korreferent: Professor Dr.med. Dr.sc.h.c. Dr.vet.med.h.c.
Dr.med.h.c. Hans Freiherr von Kreß

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der ehemaligen Medizinischen
Fakultät der Freien Universität

Promoviert am 17.November 197o

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Problemstellung	4
2. Material und Methode	5
3. Untersuchungsergebnisse	1o
1. Bioptische Befunde	1o
2. Alters- und Geschlechtsverteilung	12
3. Ätiologie	12
4. Prodromalsymptome	18
5. Klinische Befunde	2o
6. Laborbefunde	22
4. Diskussion der Ergebnisse und Schlußfolgerungen an Hand der Literatur	36
5. Zusammenfassung	47
6. Literaturverzeichnis	49

1. Problemstellung

Differentialdiagnostisch bereitet es keine besonderen Schwierigkeiten, einen prae- oder posthepatischen Ikterus von einem intrahepatischen zu unterscheiden.
Es ist jedoch oft nicht ganz leicht, eine akute infektiöse Hepatitis von dem akuten Schub einer chronischen Hepatitis bei ausgeprägtem Ikterus abzugrenzen.
In dieser Arbeit soll geprüft werden, inwieweit klinische Kriterien im Vergleich mit histologischen Befunden geeignet sind, eine akute Virushepatitis von dem akuten Schub einer chronischen Hepatitis zu unterscheiden, und welche klinischen Untersuchungsmethoden sich hierfür am besten eignen.

2. Material und Methode

Als Untersuchungsmaterial für diese Arbeit dienten 116 Fälle von akuter Hepatitis und 113 Fälle von chronischer Hepatitis im akuten Schub aus der Infektionsabteilung der Inneren Medizin des Universitätsklinikum Westend Berlin, bei denen die Diagnose durch Leberblindpunktion mittels der Menhgininadel histologisch verifiziert wurde. Dabei erstreckten sich die beobachteten Fälle über einen Zeitraum vom 1.1.1962 bis zum 31.12.1969.
Morphologisch als subakut oder subchronisch eingestufte Verlausformen der Hepatitis wurden von vornherein weggelassen, da es schwer fallen würde, sie als solche klinisch zu markieren.
Die für die Problemstellung wesentlichen bioptischen, klinischen und laborchemischen Daten wurden aus den einzelnen Krankengeschichten entnommen und gesondert für jeden Fall nach einen angefertigten Schema auf Randlochkarten registriert. Berücksichtigung in der Auswahl des Krankengutes fanden nur Verlaufsformen mit Ikterus.
Im einzelnen wurden folgende Daten tabellarisch erfaßt:

1. Bioptische Befunde
2. Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten
3. Mögliche Infektionsquellen und frühere Lebererkrankungen
4. Prodromalsymptome:
    - 4.1. Subjektive Beschwerden
    - 4.2. Objektivierbare Symptome
5. Klinische Befunde aus Status und Verlauf

6. Laborbefunde:

6.1. Harn

6.2. Serumbilirubin

6.3. Blutbild

6.4. Blutsenkungsreaktion

6.5. Elektrophorese

6.6. Prothrombin

6.7. Eisen und Kupfer im Serum

6.8. Enzyme: alkalische Phosphatase und Transaminasen

Die laborchemischen Werte wurden auf dem Gipfel der Erkrankung bzw. als Höchstwerte im Krankheitsverlauf auf den Lochkarten fixiert.

Um Aussagen darüber treffen zu können, inwieweit klinische Kriterien geeignet sind, Unterschiede zwischen akuter und aktiver chronischer Hepatitis zu verdeutlichen, war es nötig, entsprechende statistische Verfahren anzuwenden.

Bei den subjektiven Symptomen, die nicht als 'harte Daten' betrachtet werden können, wurde auf eine statistische Sicherung der Unterschiede verzichtet und nur die Häufigkeitswerte in Prozenten ausgedrückt.

Für die objektiven Symptome und Laboratoriumsbefunde, bei denen keine Zahlenangaben in bestimmten Maßeinheiten angegeben waren, wurde der Chi-Quadrat-Test zwecks größerer Übersichtlichkeit und Vergleichbarkeit herangezogen. Wo es sich als praktikabel erwies, wurde der Vierfelder-Methode der Vorzug gegeben. Diese baut auf

der gleichen wahrscheinlichkeitstheoretischen Grundlage auf wie die Chi-Quadrat-Methode.
Für die laborchemischen Werte, bei denen exakte Messungen vorlagen, erwies sich der Wilcoxontest am geeignesten, um signifikante Unterschiede festzustellen.
In der Diskussion wurden die eigenen Ergebnisse kritisch den aus der Literatur bekannten gegenübergestellt.

Anhang: Beschreibung der statistischen Testverfahren

1. Chi-Quadrat-Test:

Der Chi-Quadrat-Test ist zur Überprüfung der Frage geeignet, inwieweit eine beobachtete Verteilung zwischen zwei oder mehreren Stichproben mit der erwarteten Verteilung übereinstimmt.
Um die Beobachtungswerte(B) zweier Kollektive(A u. C) miteinander vergleichen zu können, wird eine Tabelle hergestellt, bei denen die beobachteten Werte der jeweiligen Gruppe in Zeilen eingetragen werden und zwar so, daß die vergleichbaren Werte zwischen den beiden Kollektiven in Spalten erscheinen. Am Ende der Zeile bzw. Spalte wird die entsprechende Zeilen- und Spaltensumme(Z und S) gebildet. Dabei ergibt die Summe der Zeilensummen, die gleich der Summe der Spaltensumme ist, die Gesamtsumme N.
In einer weiteren Tabelle werden die zugehörigen Erwartungswerte(E) eingetragen. Diese werden nach folgender Formel gebildet: $E=\frac{Z \cdot S}{N}$
In einer dritten Tabelle werden die jeweiligen Erwar-

tungswerte von den Beobachtungswerten substrahiert. Davon werden die Differnzquadrate gebildet, die dann durch die zugehörigen Erwartungswerte geteilt werden. Die Gesamtsumme, errechnet entweder durch Addition aus den Zeilen- oder Spaltensummen der dritten Tabelle, ergibt das gesuchte Chi-Quadrat:

$$= \frac{(B-E)^2}{E} \quad .$$

Die Zahl der Freiheitsgrade wird durch die Beziehung (Spaltenzahl - 1) · (Zeilenzahl - 1) ausgedrückt. Zur Beurteilung der Signifikanz wird eine Irrtumswahrscheinlichkeit p vorgegeben. Zwischen einer beobachteten und erwarteten Verteilung kann die Nullhypothese angenommen werden, wenn der berechnete Chi-Quadrat-Wert kleiner ist, als er für die jeweilige Zahl von Freiheitsgraden und die vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit, anhand tabellarisch festgelegter Werte, zu erwarten gewesen wäre. In diesem Fall besteht kein Unterschied zwischen der beobachteten und erwarteten Verteilung.

Andererseits kann die Nullhypothese verworfen werden, wenn das errechnete Chi-Quadrat den in der Tabelle festgelegten, zu der jeweiligen Zahl von Freiheitsgraden und der vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit gehörigen Wert erreicht oder übersteigt. Hier wäre der Unterschied zwischen beiden Verteilungen signifikant.

2. Vierfelder-Test:

Der Vierfelder-Test stellt eine Modifikation des Chi-Quadrat-Verfahrens dar. Stellen wir folgende Tabelle auf, so errechnet sich das Chi-Quadrat nach der Formel:

	+	-	
+	a	b	a+b
-	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

$$2 = \frac{(ad-bc)^2 N}{(a+b)(a+c)(b+d)(c+d)}$$

3. Wilcoxon-Test:

Das von Wilcoxon entwickelte statistische Verfahren gehört zu der Klasse der Rangteste. Es seien zwei Stichproben aus stetiger Verteilung gegeben: Werden unter a folgende x_a- und unter c folgende x_c-Werte ermittelt, so erhalten diese innerhalb der Stichproben fortlaufende Rangzahlen(R). Gleiche Werte zwischen den Stichproben erhalten den Mittelwert der an diesen Stellen eingesetzten Rangzahlen.

a	2%	4%	5%	7%
R_a	1	3,5	5	6
c	3%	4%	8%	9%
R_c	2	3,5	7	8

Die Rangzahlen der jeweiligen Stichprobe werden addiert. Ihre Summe wird mit B_a bzw. B_c bezeichnet. Der Erwartungswert E_a (oder E_c) für die Schätzung B_a (oder B_c) wird nach der Formel gebildet:

$$E_a = \frac{N_a (N_a + N_c + 1)}{2}$$

Dabei stellt N_a bzw. N_c die Anzahl der Werte der jeweiligen Stichprobe dar. Da die Varianz

$$B_a = \frac{N_c E_a}{6}$$

ist, ergibt sich für den Prüfquotienten

$$PQ_a = \frac{(B_a - E_a)}{B_a}$$

Tabellarisch wird die zu PQ_a gehörige Signifikanzwahrscheinlichkeit aufgesucht. Diese entspricht durch Abzug von 1 der zugehörigen prozentualen Irrtumswahrscheinlichkeit p .

3. Untersuchungsergebnisse

1. Bioptische Befunde

Von den 229 untersuchten Fällen konnten 116 als akute und 113 als chronische Hepatitis histologisch verifiziert werden.

1.1. Akute Hepatitis:

Bei der akuten Hepatitis läuft der Mesenchymreaktion eine Parenchymreaktion parallel, wobei der Läppchenaufbau erhalten bleibt. Die Periportalfelder sind verbreitert. In ihnen fallen mehr aufgelockerte als dichte entzündliche Infiltrate auf, die vorwiegend Rundzellen, seltener Leukozyten enthalten. Intralobulär zeigen sich teils diffuse, teils knötchenförmige Proliferationen des retikuloendothelialen Systems und Einzelzellnekrosen von Parenchym- und Sternzellen. Die zugrunde gehenden Zellen sind verquollen bei Homogenisierung und Eosinophilie des Protoplasmas und Zeichen der Kernauflösung. Vorwiegend in den Kupferschen Sternzellen kann man eine oft geringfügige Siderose beobachten. Der Lipofuscingehalt ist in den meisten Zellen reduziert. Mitunter fällt noch eine minimale Cholostase mit Ablagerung geformter Gallezylinder in den Interzellularräumen auf.

1.2. Akuter Schub einer chronischen Hepatitis:

Bei der chronischen Hepatitis findet sich ähnlich wie bei der akuten eine Verbreiterung der Periportalfelder, die jedoch dichter mit Rundzellansammlungen unter Beimengung zahlreicher Leukozyten besetzt sind. Im Gegen-

satz zur akuten Hepatitis erscheinen die peripheren Anteile der Glissonschen Felder an ihren Ecken auseinandergezogen und ihre Begrenzung zum Parenchym unscharf. Der Infiltrationsprozeß greift mehr oder weniger 'aggresiv' auf die Läppchen über, wobei sich an diesen Stellen vielfach 'peace-meal-Nekrosen' bilden. Ebenso nimmt das Bindegewebe zu, besonders der Bestandteil an kollagenen Fasern, die bei der akuten Hepatitis nur andeutungsweise vorhanden sind. Zusammen mit den Infiltraten ragen die Bindegewebsfasern in die Läppchen hinein. Innerhalb dieser scheint das retikuloendotheliale System weniger aktiv zu sein. Im Unterschied zur akuten Hepatitis ist die Proliferation nicht so diffus und spielt sich meist dort ab, wo das Bindgewebe in die Läppchen eindringt. Auch wenn Einzel- und Sternzellnekrosen anzutreffen sind, so fehlt der für die akute Hepatitis charakteristische Parenchymschaden. In vereinzelten Fällen gewinnen die Nekrosebezirke untereinander Anschluß. Diese werden mehr und mehr mit Bindegewebe ausgefüllt, so daß Bindegewebsstraßen entstehen. Hierdurch tritt eine bindegewebige, septale Einschnürung der Lobuli ein, und es bilden sich Pseudoacini aus. Vielfach beobachtet man auch zahlreiche Gallengangsregenerate in den Glissonschen Feldern.

Im allgemeinen verlagert sich das Schwergewicht der histologischen Veränderungen bei der chronischen Hepatitis auf das Mesenchym.

2. Alters- und Geschlechtsverteilung

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die beobachtete Alters- und Geschlechtsverteilung. Bei der akuten Hepatitis lag das Maximum der Erkrankung in der Altersgruppe zwischen 21 und 30 Jahren; dagegen bei der chronischen Hepatitis zwischen 61 und 70 Jahren. In diesen Altersgruppen wichen die Beobachtungswerte von den Erwartungswerten erheblich voneinander ab. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 0,1% zeigte sich der Unterschied nach dem Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant. Bemerkenswert war bei beiden Stadien der Hepatitis in den Altersgruppen zwischen 31 und 40 Jahren eine gleich niedrige Erkrankungsrate.

Außerdem ergab sich bei akuter Hepatitis in der Altersgruppe zwischen 21 und 30 Jahren ein leichtes Überwiegen der männlichen Patienten, was statistisch jedoch nicht abgesichert werden konnte. Bei der chronischen Hepatitis lag der Anteil der männlichen Patienten höher als der weiblichen. Der Unterschied zwischen den Beobachtungs- und den Erwartungswerten war in der Altersgruppe zwischen 61 und 70 Jahren am größten. Allerdings erwies sich das Überwiegen der männlichen Patienten in dieser Altersgruppe statistisch nur annähernd als signifikant.

3. Ätiologie

3.1. Akute Hepatitis

Nach dem möglichen Infektionsweg kann die Hepatitis infectiosa in die durch Schmierinfektion enteral über-

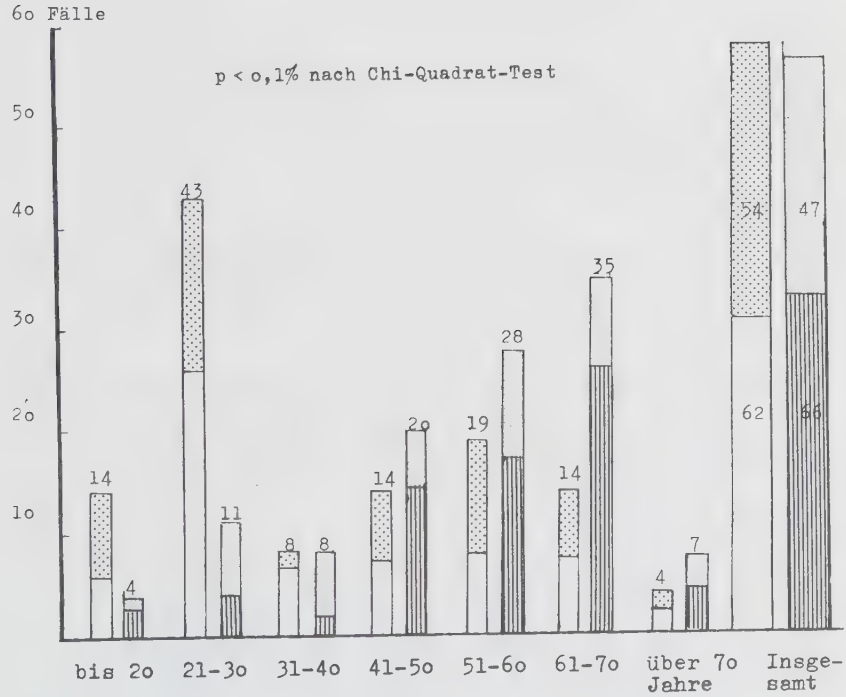


Abbildung 1

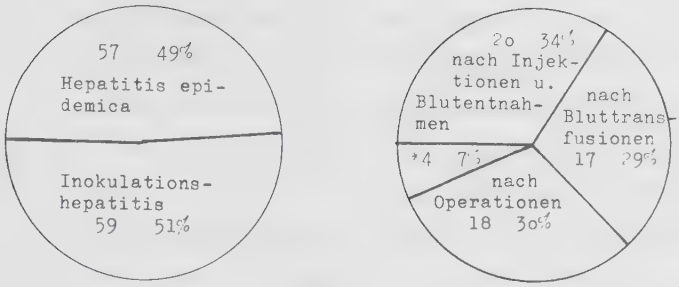
Alters- und Geschlechtsverteilung zwischen akuter (A) und chronischer (C) Hepatitis nach Anzahl der beobachteten Fälle (männlich / weiblich)

tragene Hepatitis epidemica und in die serogen erworbene Inokulationshepatitis oder Serumhepatitis eingeteilt werden. Dabei konnten der Inokulationshepatitis von 116 Fällen histologisch gesicherter akuter Virushepatitis 59, das sind 51%, zugeordnet werden. In diesen Fällen war eine parenterale Übertragung von infektiösen Blut oder dessen Bestandteilen anzunehmen. Wie aus Abbildung 2 hervorgeht, kam es zur Erkrankung in etwa gleicher Häufigkeit 1. nach Injektionen und Blutentnahmen, 2. nach Bluttransfusionen und 3. nach operativen Eingriffen. Bei 7% entwickelte sich eine Inokulationshepatitis nach Berührung mit Blut oder dessen Bestandteilen, wie es infolge der beruflichen Tätigkeit nicht ganz auszuschließen ist (Ärzte, Krankenschwestern, medizinisch-technische Assistentinnen).

In den übrigen Fällen, bei denen die Ansteckungsmöglichkeit im Kreise der Familie oder anderer Umwelteinflüsse zu suchen war, handelte es sich wahrscheinlich um eine Hepatitis epidemica.

Diese zeigte zwischen dem 21. und 30. Lebensjahr einen Höhepunkt der Erkrankungsziffer und sinkt dann abrupt ab. Die Inokulationshepatitis stieg zwar auch in der gleichen Altersgruppe an; jedoch nur auf knapp 50% der Fälle wie bei der Hepatitis epidemica. In den Altersklassen 41 bis 50, 51 bis 60 und 61 bis 70 tritt die Inokulationshepatitis annähernd gleich häufig auf.

Die Anzahl der Erkrankungen überstieg deutlich die bei Hepatitis epidemica. Die verglichnen Beobachtungswerte



*nach Berührung mit Blut oder Blutderivaten

Abbildung 2
Infektionsweg bei der akuten Hepatitis

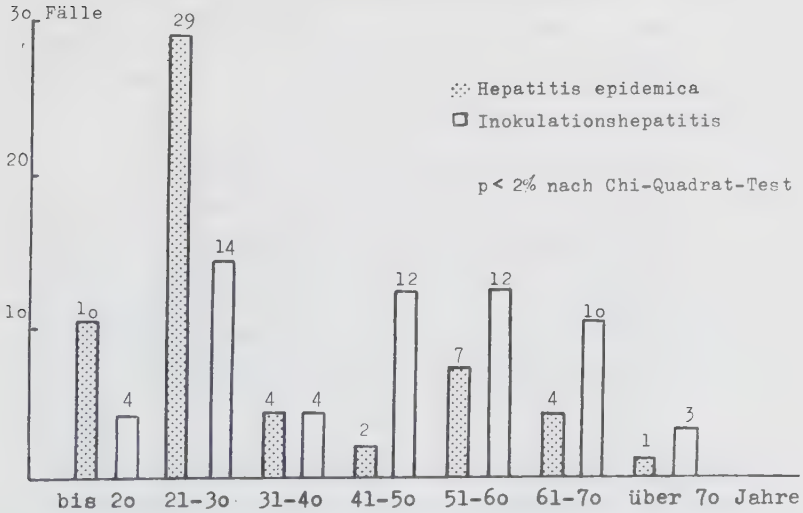


Abbildung 3
Altersverteilung bei der akuten Hepatitis

beider Hepatitisformen unterschieden sich von den Erwartungswerten bei einer ermittelten Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% durch den Chi-Quadrat-Test am markantesten in der Altersgruppe zwischen 21 und 30 Jahren, etwas weniger ausgeprägt in den Altersklassen zwischen 41 und 50 bzw. 61 und 70 Jahren. (Abb. 3, S.15)

3.2. Chronische Hepatitis

Schwieriger war die Frage nach der Ätiologie der chronischen Hepatitis bei den vorliegenden Krankenberichten zu beantworten.

23% der Patienten wiesen in der Anamnese einen ersten oder mehrere Schübe einer ikterischen Hepatitis auf.

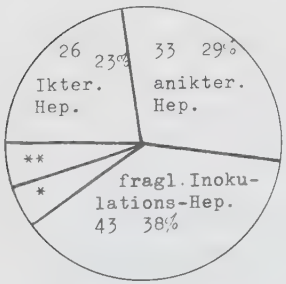
29% der Patienten gaben Symptome an wie Völlegefühl, Müdigkeit, Gelenk- und Gliederschmerzen, Erbrechen, Kopfschmerzen, zeitweilige Entfärbung des Stuhls oder bräunlichen Urin. Diese Beschwerden hatten meist schon vor Jahren schleichend begonnen oder waren in Schüben aufgetreten. Bei knapp 1/3 dieser Patienten konnten die subjektiven Angaben durch die entsprechenden Laborbefunde oder klinischen Untersuchungen aus den früheren Jahren erhärtet werden. Die Annahme, daß es sich in diesen Fällen um eine anikterische Hepatitis mit schleichenden Beginn und chronischen Verlauf mit teilweisen akuten Exazerbationen handelte, war berechtigt.

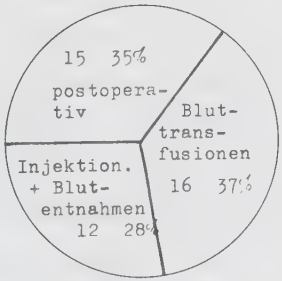
Bei 38% der Patienten berichtete die Anamnese zu je einem Drittel von Injektionen oder Blutentnahmen, Bluttransfusionen und Operationen, wie es in einem ähnlichen

Verhältnis bei der akuten Inokulationshepatitis der Fall war. Dabei lagen in der Hälfte der Fälle diese ärztlichen Maßnahmen länger als 9 Monate zurück. Nur bei 25% von diesen war eine Symptomatik vorhanden, wie sie der anikterischen Hepatitis entspricht, während bei den restlichen 75% die Anamnese bis zum Ausbruch der Krankheit keine Angaben enthielt.

Bei der anderen Hälfte erfolgten die ärztlichen Maßnahmen innerhalb der möglichen Inkubationszeit von einem 3/4 Jahr. Mit 6o% stand die Bluttransfusion als Infektionsquelle an erster Stelle, an zweiter die operativen Eingriffe.

Bei ca. 5% war eine Vorschädigung der Leber durch Alkohol oder Medikamente nachzuweisen, während bei den verbliebenen ca. 5% keine Anhaltspunkte hinsichtlich einer Vorschädigung oder Vorerkrankung der Leber gegeben waren. (vgl. Abb.4)





*Noxen wie Alkohol: 5 ca.5%
**keine Anhaltspunkte: 6 ca.5%

rechter Kreis: nochmalige Unterteilung der fragl.Inokulationshep.

Abbildung 4

Anamnestische Angaben der Patienten vor der Erkrankung an chronischer Hepatitis (geordnet nach Zahl der Fälle)

4. Prodromalsymptome

4.1. Subjektive Beschwerden (vgl. Tabelle 1)

Die subjektiven Beschwerden der Patienten waren qualitativ sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen Hepatitis im Vorstadium die gleichen. Im Vordergrund standen der Häufigkeit nach in absteigender Reihenfolge geordnet:

1. Appetitlosigkeit und Aversionen gegen Speisen
2. Abgeschlagenheit und Müdigkeit
3. Übelkeit und Erbrechen
4. Völlegefühl
5. Gliederschmerzen
6. Hautjucken
7. Kopfschmerzen

Die durchschnittliche prozentuale Häufigkeit der Symptome lag bei der akuten Hepatitis bei 52,5%, bei der chronischen um 48%. Im einzelnen überwog bei der akuten im Vergleich zur chronischen Hepatitis quantitativ Glieder- und Kopfschmerzen. Rund 64% der Kranken mit chronischer Hepatitis gaben an, daß sie schon vor Jahren diese Beschwerden gehabt hätten.

4.2. Objektivierbare Symptome

4.2.1. Fieber (vgl. Tabelle 2)

Vor oder während des Krankenaufenthaltes waren rund ein Drittel der an akuter oder chronischen Hepatitis fieberfrei, rund 50% hatten subfebrile Temperaturen (37.0 - 37.9 C) und 15% Temperaturen von und über 38.0 C . Die Anzahl der Patienten mit Temperaturen lag

Tabelle 1

Subjektive Beschwerden nach Grad der Häufigkeit

in Prozenten und absoluten Zahlen

	Akute Hepatitis		Chronische Hepatitis	
Appetitlosigkeit	85%	96	78%	89
Abgeschlagenheit, Müdigkeit	72%	84	73%	83
Übelkeit, Erbrechen	56%	65	61%	69
Völlegefühl	55%	64	72%	64
Gliederschmerzen	46%	53	26%	3o
Hautjucken	27%	31	22%	25
Kopfschmerzen	27%	31	13%	15

Tabelle 2

Temperaturen

	Normale		Subfebrile		Febrile	
AH	31%	36	54%	63	15%	17
CH	34%	38	5o%	57	16%	18

p > 2o% nach Chi-Quadrat-Test

Erläuterung:

AH=Akute Hepatitis, CH=Chronische Hepatitis

p=Irrtumswahrscheinlichkeit in Prozent

bei den akuten Fällen geringfügig über denen der chronischen. Keiner dieser Unterschiede war jedoch statistisch bei der Prüfung mittels des Chi-Quadrattestes signifikant.

4.2.2. Entfärbter Stuhl und bierbrauner Urin (Tab. 3)

Bei zwei Drittel der Patienten entfärbte sich der Stuhl innerhalb einer Woche vor Ausbruch des Ikterus in gleicher Häufigkeit bei der akuten und bei der chronischen Hepatitis. Es ließen sich keine statistischen Abweichungen an Hand des Vier-Felder-Testes ermitteln.

Die bierbraune Verfärbung des Urins setzte zumeist innerhalb des gleichen Intervalls ein. Allein bei 92% der an akuter Hepatitis Erkrankten zeigte sich diese Verfärbung des Urins, während es bei den an chronischer Hepatitis Leidenden nur 73% waren. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 0,1% bestand hier ein signifikanter Unterschied, der mit Hilfe des Vier-Felder-Testes gesichert wurde.

5. Klinische Befunde aus Status und Verlauf

5.1. Palpationsbefunde (Tabelle 4)

Die somatische Untersuchung zeigte als häufigsten Befund einen Druckschmerz in der Nabelgegend oder unter dem rechten Rippenbogen (annähernd 100%), eine Lebervergrößerung (rund 80%) und eine tastbare Milz (rund 30%). Die Milzvergrößerung variierte, d.h. es kam zu einer vorübergehenden Vergrößerung der Milz, die auch palpationsempfindlich war. Hingegen zeigte sich die Leber-

Tabelle 3.1.

Entfärbter Stuhl

	positiv		negativ	
AH	71%	82	29%	34
CH	69%	78	31%	35

p > 2o% nach Vierfelder-Korrelation

Tabelle 3.2.

Bierbrauner Urin

	positiv		negativ	
AH	92%	1o7	8%	9
CH	73%	82	27%	31

p < o,1% nach Vierfelder-Korrelation

Tabelle 4.1.

Palpationsbefunde

	Lebervergrößerung		Milz palpabel	
AH	83%	96	26%	3o
CH	77%	87	27%	31

p > 2o% p > 2o%
nach Vierfelder-Korrelation

vergrößerung gewöhnlich konstant; nur bei durchschnittlich 25% verkleinerte sich die Leber im Verlauf der Krankheit. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen akuter und chronischer Hepatitis ließen sich nicht herausstellen.

5.2. Hautveränderungen (Tabelle 4)

Sternnävi kamen nur bei der chronischen Hepatitis zu 13% vor. Palmarerythem trat bei 10% der an akuter Hepatitis Erkrankten nur während des Krankheitsverlaufes auf. Bei mehr als einem Fünftel blieb das Palmarerythem bei den an chronischer Hepatitis Erkrankten auch nach dem Abklingen der Erkrankung bestehen. Als kein Zufall erwies sich statistisch das alleinige Vorhandensein der Sternnävi und das konstante und häufigere Auftreten des Palmarerythems bei der chronischen im Vergleich zur akuten Hepatitis. Der Vier-Felder-Test ergab eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 0,1%.

6. Laborbefunde

6.1. Harn (Tabelle 5)

Die Störungen des Bilirubinstoffwechsels äußern sich u.a. in der gesteigerten Ausscheidung von Urobilinogen und Bilirubin im Urin.

Auffallend stärker überwog bei der akuten Hepatitis im Gegensatz zur chronischen die positive Urobilinogenreaktion (Irrtumswahrscheinlichkeit unter 0,1%) als die positive Bilirubinreaktion (Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 2 und 5%).

Tabelle 4.2.

Hautveränderungen

	Palmarerythem		Lebersternchen		Insgesamt	
AH	9,5%	11	-	-	9,5%	11
CH	23%	26	13%	15	36%	41

p < o,1% nach Vierfelder-Korrelation

Tabelle 5

H a r n

Positive Befunde

	Bilirubin		Urobilin		Urobilinogen	
AH	81%	94	66%	77	9o%	1o5
CH	62%	76	65%	73	67%	76
p	5% > p > 2%		p > 2o%		p < o,1%	

nach Vierfelder-Korrelation

6.2. Serumbilirubin (Tabelle 6)

Dem Auftreten des Hautikterus ging eine Erhöhung des Bilirubinspiegels im Serum parallel.

Die Hälfte der Patienten mit akuter Hepatitis wiesen im Serum einen mittelgradig erhöhten Wert an Gesamtbilirubin zwischen 6,o und 14,9 mg% auf. Dagegen lagen bei der gleichen Anzahl der Patienten mit chronischer Hepatitis die Werte unter 6 mg%. Eine ähnliche Verteilung zeigte, wie aus Tab.6 hervorgeht, die Bestimmung des direkten, also des an Glucuronsäure konjugierten, wasserlöslichen und nierengängigen Bilirubins.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter o,25% dominierten die Werte des direkten Bilirubins bei der akuten Hepatitis deutlich über denen der chronischen.

Die Beurteilung des Gesamtbilirubinspiegels wies keine nennenswerten Besonderheiten auf.

6.3. Blutbild (Tabelle)(7)

Im Blutbild war die akute Hepatitis von einer stärkeren Lymphozytose begleitet als die chronische. Der Wilcoxontest unterstrich diesen Unterschied bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von o,o25% als höchst relevant. Allerdings muß man bei der Interpretation dieses Ergebnisses berücksichtigen, daß sich unter den an akuter Hepatitis leidenden Patienten mehr Jugendliche befanden, deren Lymphozytenzahl physiologisch höher liegt.

Atypische Lymphozyten, Lymphoidzellen oder auch Virozyten genannt, kamen vorwiegend bei akuter Hepatitis vor. Statistisch konnte dabei kein signifikantes Unterschei-

Tabelle 6.1.

Direktes Bilirubin im Serum

	unter 5 mg%		5-12 mg%		über 12 mg%	
AH	45%	52	43%	5o	12%	14
CH	63%	71	27%	31	1o%	11

p < o,25% nach Wilcoxon-Test

Gesamt-Bilirubin im Serum

	unter 6 mg%		6-15 mg%		über 15 mg%	
AH	34%	39	5o%	58	16%	19
CH	5o%	56	35%	4o	15%	17

p < 1,5% nach Wilcoxon-Test

Tabelle 7

Blutbild

1. Lymphozyten

	unter 3o		3o - 39		über 4o	
AH	23%	27	31%	36	46%	53
CH	49%	55	23%	26	38%	32

p ≦ o,o5% nach Wilcoxon-Test

2. Virozyten

AH	+	37%	43
CH	+	29%	33

p > 2o% nach Vier-Felder-Korrelation

dungsmerkmal zur chronischen Hepatitis ermittelt werden.

6.4. Blutsenkungsreaktion (Tabelle 8)

Da die Senkungsbeschleunigung Ausdruck der Verschiebung des Eiweißspektrums zugunsten des Fibrinogens und des Globulins auf Kosten des Albumins ist, fand sich erwartungsgemäß und durch den Wilcoxontest bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter o,o5% signifikant bestätigt eine relativ geringere Senkungsbeschleunigung bei der akuten im Vergleich zur chronischen Hepatitis. Bei dieser war die Beschleunigung in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mäßig bis stark erhöht. Fast die Hälfte der an akuter Hepatitis Erkrankten hatte sogar die Blutsenkungsgeschwindigkeit im Normbereich. Es muß anderseits berücksichtigt werden, daß die Senkungsbeschleunigung dem krankhaften Geschehen oft wochenlang nachhinkt und somit zu den trägen Reaktionen gehört wie die Serumlabilitätsproben und die Elektrophorese. Ein Anstieg der Senkung bei der akuten Hepatitis war dementsprechend oft erst gegen Ende des Krankenhausaufenthaltes zu beobachten.

6.5. Elektrophorese (Tabelle 9)

Am genauesten können die Veränderungen der Serumeiweißfraktionen durch die Elektrophorese bestimmt werden. Ihre Befunde korrelierten mit denen der Blutsenkungsreaktion.

Die $alpha_2$-Globuline waren nur bei je lo% der an akuter oder chronischer Hepatitis Erkrankten vermehrt, während sie bei ca. 8o% der akuten und bei 7o% der chronischen Hepatitisfälle vermindert waren.

Tabelle 8

Blutsenkungsreaktion

	Normale		mäßig erhöhte Blutsenkungsreaktion		stark erhöhte	
AH	43%	5o	4o%	46	17%	2o
CH	16%	18	45%	51	39%	44

$p < o,o5\%$ nach Wilcoxon-Test

Die beta-Globuline traten bei 26% der Patienten mit chronischer Hepatitis vermehrt und bei 16% vermindert auf. Bei der akuten Hepatitis gab es dagegen nur bei 16% erhöhte und bei 10% erniedrigte Werte.

Statistisch lagen bei allen drei Zwischenfraktionen die an Hand des Wilcoxontestes errechneten Irrtumswahrscheinlichkeiten über der gewählten Signifikanzgrenze von 5%.

Geeigneter als die Zwischenfraktionen im Elektrophoreseband erwiesen sich die Albumine und gamma-Globuline für die diagnostische Abgrenzung einer akuten von einer chronischen Hepatitis.

Vier Fünftel der chronischen Hepatitisfälle wiesen eine zum Teil erhebliche Senkung der Albuminfraktion auf, während dies nur bei knapp der Hälfte der akuten Hepatitisfälle beobachtet wurde.

Umgekehrt verhielten sich die gamma-Globuline. Sie waren bei der chronischen Hepatitis deutlich, bei der akuten weniger ausgeprägt vermehrt.

Statistisch war die verhältnismäßige stärkere Vermehrung der gamma-Globuline bzw. Senkung der Albumine bei der chronischen gegenüber der akuten Hepatitis bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter o,1% höchst signifikant.

Als brauchbar erwies sich zur Differenzierung der chronischen Hepatitis von einer akuten der Quotient Albumine zu Globuline, wobei die höheren numerischen Werte bei der akuten, die niedrigeren mehr bei der chronischen Hepatitis anzutreffen waren, was auch der Wilcoxontest

Tabelle 9

Elektrophorese

Albumine

	über 49		45 - 49		4o - 44		unter 4o		rel.%
AH	48%	56	34%	39	16%	18	2%	3	
CH	21%	24	31%	35	27%	3o	21%	24	

p < o,o5% nach Wilcoxon-Test

Gamma-Globuline

	unter 25		25 - 29		3o - 34		über 34		rel.%
AH	57%	66	24%	28	13%	15	6%	4	
CH	37%	42	24%	27	11%	18	23%	26	

p < o,o7% nach Wilcoxon-Test

Irrtumswahrscheinlichkeiten nach Wilcoxon-Test von

1. Albumine/Globuline: p < o,o5%
2. $Alpha_1$-Globuline : p > 5%
3. $Alpha_2$-Globuline : p > 5%
4. Beta -Globuline : p > 2o%

bei einer errechneten Irrtumswahrscheinlichkeit von o,o5% unterstrich.

Bemerkenswert war noch, daß bei der akuten Hepatitis sich erst 3-4 Wochen nach Krankheitsbeginn zumeist Veränderungen im Elektrophoresebild einstellten.

6.6. Prothrombin (Tabelle 1o)

Die Prothrombinzeit, die normalerweise 7o bis 1oo% beträgt, war bei rund sechs Zehntel der Hepatitisfälle 7o% oder niedriger, was auf einen Parenchymikterus hindeutet. Bei Vitamin-K-Zufuhr blieb die Prothrombinzeit in den überwiegenden Fällen konstant. Auffällige Differenzierungen ergaben sich bei der Auswertung des Quickwertes und des nachfolgenden Kollertestes zwischen akuter und chronischer Hepatitis.nicht.

6.7. Eisen und Kupfer im Serum (Tabelle 11)

Auf einen Leberparenchymschaden weist auch die Erhöhung des Eisen- und Kupferspiegels im Serum hin.

Der Eisengehalt des Serums stieg bei neun Zehntel der akuten und bei vier Fünftel der chronischen Hepatitisfälle auf pathologische Werte an. Bei dem Kupferspiegel waren die Verhältnisse nicht ganz so ausgeprägt: Vier Fünftel der akuten und zwei Drittel der chronischen Hepatitisfälle zeigten eine pathologische Erhöhung. Statistisch ergaben sich bedeutend höhere pathologische Werte des Eisenspiegels und nicht ganz so hohe des Kupferspiegels bei der akuten Hepatitis im Vergleich zur chronischen (errechnete Irrtumswahrscheinlichkeit 1,6 bzw. 4,1% nach dem Wilcoxontest).

Tabelle 1o

Prothrombin im Serum

	Prothrombinzeit verlängert		Vitamin-K-Test positiv	
AH	94%	1oo	78%	9o
CH	81%	92	74%	84

p > 2o% nach Wilcoxon-Test bzw. Vier-Felder-Korrelation

Tabelle 11.1.

Eisen im Serum

	bis 12o		121-18o		181-25o		über 25o		g%
AH	11%	13	2o%	23	34%	39	35%	41	
CH	18%	2o	22%	25	38%	43	22%	25	

p < 1,6% nach Wilcoxon-Test

Tabelle 11.2.

Kupfer im Serum

	bis 12o		121-18o		über 18o		g%
AH	2o%	23	57%	66	23%	27	
CH	35%	4o	45%	51	2o%	22	

p < 4,1% nach Wilcoxon-Test

Mit Abklingen des Ikterus fiel besonders bei der akuten Hepatitis der Eisenspiegel stärker als der Kupferspiegel ab, jedoch langsamer als das Serumbilirubin.

6.8. Enzyme

6.8.1. Alkalische Phosphatase im Serum (Tabelle 12)

Im allgemeinen beobachtet man bei Leberparenchymschäden eine leichte bis mittelgradige Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase.

Bei rund zwei Drittel der Patienten mit akuter und bei der Hälfte der Patienten mit chronischer Hepatitis stellte sich ein leichter bis mittelgradiger Anstieg der alkalischen Serumphosphatase über 69 mU/ml heraus.

Dabei lagen die Werte bei der akuten deutlich höher als bei der chronischen Hepatitis (Irrtumswahrscheinlichkeit o,o5% nach Wilcoxontest).

Stärkerer Anstieg der alkalischen Phosphatase, wie er beim Verschlußikterus auftritt, wurde in einigen Fällen beobachtet. Das histologische Bild einer Hepatitis mit cholostatischem Einschlag korrelierte hier mit der Höhe der alkalischen Serumphosphatase.

6.8.2. Transaminasen im Serum (Tabelle 13) :

SGPT (=Serum-Glutamin-Pyruvat-Transaminase)

SGOT (=Serum-Glutamin-Oxalacetat-Transaminase)

Die empfindlichsten und relativ spezifischsten Indikatoren, die einen Leberzellschaden gleichsam registrieren, waren die Aktivitäten der Transaminasen im Serum, die im Durchschnitt bei den vorliegenden akuten Hepatitisfällen höher als bei den chronischen lagen. Der stärkere Anstieg

Tabelle 12

Alkalische Serumphosphatase

	15 - 69	7o -1oo	über 1oo mU/ml
AH	29% 34	41% 48	29% 34
CH	49% 55	3o% 34	21% 24

p < o,o5% nach Wilcoxon-Test

Tabelle 13

Transaminasen

SGPT

	unter 2oo	2oo-6oo	über 6oo mU/ml
AH	14% 16	52% 61	34% 39
CH	58% 66	31% 35	11% 12

p < o,o5% nach Wilcoxon-Test

SGOT

	unter 2oo	2oo-6oo	über 6oo mU/ml
AH	28% 32	52% 6o	2o% 24
CH	46% 52	34% 38	2o% 23

p < o,25% nach Wilcoxon-Test

SGPT/SGOT

	unter 1	über 1
AH	8% 9	92% 1o7
CH	89% 1oo	11% 13

p < o,o5% nach Wilcoxon-Test

der Transaminasen bei der akuten im Verhältnis zur chronischen Hepatitis konnte durch den Wilcoxontest eindeutig nachgewiesen werden, wobei die Irrtumswahrscheinlichkeit bei den SGPT-Daten mit o,o5% noch geringfügiger war als bei den SGOT-Daten mit o,25%.

Verglich man die beiden Transaminasen, so lagen wiederum bei rund 9o% der akuten Fälle die SGPT-Werte über den SGOT-Werten, bei den chronischen Fällen genau umgekehrt. Die Relation SGPT/SGOT erwies sich für die Beurteilung der Frage, ob es sich um eine akute Hepatitis oder um einen akuten Schub einer chronischen Hepatitis handelt, als treffsicher:

Stieg der Quotient auf über 1 an, d.h. lag die Aktivität der SGPT über der SGOT, so war in der überwiegenden Mehrzahl der vorliegenden Fälle (rund 9o%) eine akute Hepatitis anzunehmen. Fiel das Verhältnis unter 1, so deutet dies bei gleichfalls 9o% der Fälle auf eine chronische Hepatitis hin.

Das unterschiedliche Verhalten des Quotienten SGPT/SGOT bei der akuten und chronischen Hepatitis kam durch den Wilcoxontest besonders klar zum Ausdruck. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag weit unter o,o5%.

In einigen Fällen konnte die Aussage einiger Autoren bestätigt werden, daß die Transaminase-Aktivität schon vor Ausbruch des Hautikterus und vor dem Anstieg des Serumbilirubins hoch pathologisch sein kann.

Tabelle 14 veranschaulicht in einer Übersicht diejenigen Befunde, die für eine akute Virushepatitis bzw.für den

akuten Schub einer chronischen Hepatitis sprechen. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten wurden mit dem Wilcoxon-, dem Chi-Quadrat- oder dem Vierfelder-Test ausgerechnet.

Tabelle 14

Vergleichende Übersicht differentialdiagnostischer Kriterien zwischen akuter (AH) und chronischer (CH) Hepatitis

1. Geeignete Kriterien	AH	CH	p
SGPT/SGOT	>1	<1	<0,05%
Albumine/Globuline	↓	↓↓	<0,05%
SGPT	↑↑↑↑	↑	<0,05%
SGOT	↑↑↑	↑↑	<0,25%
Albumine	↓	↓↓	<0,05%
Globuline	↑	↑↑	<0,07%
Blutsenkungsreaktion	↑	↑↑	<0,05%
Alkalische Phosphatase	↑↑	↑	<0,05%
Direktes Serumbilirubin	↑↑	↑	<0,25%
Urobilinogen im Harn	++	+	<0,1%

2. Bedingt geeignete Kriterien	AH	CH	p
Eisen im Serum	↑↑	↑	<1,6%
Lymphozyten	↑↑	↑	<0,05%
Gesamtbilirubin	↑↑	↑	<1,5%
Palmarerythem/Sternnävi	(↑)	↑↑	<0,1%
Kopf-u. Gliederschmerzen	↑↑	↑	-----

4. Diskussion der Ergebnisse und Schlußfolgerungen unter Berücksichtigung der Literatur

Die Auswertung von 229 Krankheitsfällen ergab wichtige Hinweise aus der Anamnese, aus der klinischen Untersuchung und aus den Laboratoriumsbefunden, die eine diagnostische Abgrenzung zwischen akuter und chronischer Hepatitis im akuten Schub zulassen. Diese klinischen Ergebnisse konnten durch die entsprechenden bioptischen Befunde untermauert werden.

Vergleicht man die dargelegten Ergebnisse mit denen der Literatur, so können teils Übereinstimmungen, teils Abweichungen festgestellt werden.

Bei dem morphologischen Substrat der akuten Hepatitis, das schon seit 25 Jahren durch die Forschungen von z.B. Büchner, Kühn, Altmann und Voegt bekannt ist, liegt das Schwergewicht auf den parenchymatösen Veränderungen in Form von Einzelzellnekrosen, neben den Zeichen entzündlicher Reaktionen in den Periportalfeldern und Läppchen. Bei dem akuten Schub einer chronischen Hepatitis verlagert sich die Aktivität auf das Mesenchym. Die chronisch entzündlichen Periportalinfiltrate verdrängen und zerstören das angrenzende Läppchenparenchym, so daß 'Mottenfraßnekrosen' nach Popper entstehen. Somit liegen bei der chronischen Hepatitis die Leberzellnekrosen an der Peripherie des Läppchens, während sie bei der akuten Hepatitis vor allem zentrolobulär zu suchen sind.

Das morphologische Substrat des akuten Schubs einer chronischen Hepatitis ist weitgehend identisch mit der aggressiven chronischen Hepatitis, deren Definition 1968 in Zürich u.a. Korb, Popper, Schmid und Wepler begründeten.

Während die morphologische Abgrenzung beider Krankheitsbilder kaum Schwierigkeiten bereitete, verhielt es sich im klinischen Bereich anders. Hier stimmten die Kriterien weitgehend überein und unterschieden sich meist nur in gradueller Beziehung, was daran liegen mag, daß beide Krankheiten ein akutes Geschehen beinhalten. Erst statistische Methoden (Chi-Quadrat- und Wilcoxontest) konnten einige Unterschiede signifikant verdeutlichen. Die Häufung der akuten Hepatitis in der Altersklasse zwischen 21 und 3o Jahren und der chronischen zwischen 61 und 7o Jahren im untersuchten Krankengut stimmt mit Schmids und Sarvans Beobachtungen annähernd überein. Kommerells Angaben, nach denen die chronische Hepatitis bei Männern häufiger als bei Frauen auftritt, konnte nur in der Altersgruppe zwischen 61 und 7o Jahren als annähernd gesichert bestätigt werden. Wie Sarvan schon beobachtete, bestand eine fast gleiche Geschlechtsverteilung bei der akuten Hepatitis.

Unter Berücksichtigung des postulierten Übertragungsmodus kamen Inokulations- und Serumhepatitis etwa gleichhäufig vor. Das starke Anwachsen der Inokulationshepatitis im höheren Alter entspricht der Zunahme der iatrogenen Eingriffe in diesem Alter und wurde u.a. von

Creutzfeld beschrieben.

Bei der chronischen Hepatitis spielten die anamnestischen Angaben eine besondere Rolle, obgleich diese namentlich bei älteren Patienten nicht immer zuverlässig waren. Eine ikterische Virushepatitis konnte bei 23% der an chronischer Hepatitis Erkrankten in der Anamnese eruiert werden. In der Literatur schwanken darüber die Angaben zwischen 1,7% und 57,7,% (Fodor, Gherman, Gros, Kalk, Pickert). Diese Schwankungsbreite erklärt sich nicht nur aus der unterschiedlichen Zusammensetzung des Krankengutes, sondern beruht auch auf der verschiedenen Natur und Stärke der Vorschädigung, zu denen neben der Virulenz des Erregers, auch endogene und exogene Noxen nach Kühn und Kuntz gehören. Letztere Autoren rechnen übrigens diese Gruppe mit ikterischer Virushepatitis in der Vorgeschichte zur wahrscheinlich zahlenmäßig stärksten Gruppe der sekundären chronischen Hepatitis. Eine dritte Gruppe von ca. 3o% gaben Beschwerden an, die für die anikterische Verlaufsvariante der chronischen Hepatitis typisch sind. Wepler und Magyar ordnen sie in Analogie zur primär chronischen Polyarthritis der primär chronischen Hepatitis zu, die der Häufigkeit nach mit 2o% aller chronischen Hepatitisformen beziffert wird. Streng genommen müßte jedoch die anikterische chronische Hepatitis auch der sekundär chronischen zugerechnet werden. Nur in 5% von den 113 chronischen Hepatitisfällen fehlte jeder Anhaltspunkt auf ein vorangegangenes Leberleiden. Hier würde es sich um eine primär chronische Hepatitis

handeln, obwohl dieser hypothetische Begriff letztlich auch in Frage gestellt werden muß.

Die unmittelbaren subjektiven Beschwerden ähnelten einander bei beiden Krankheitsbildern. Ebenso bestand kein nennenswerter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens. Lediglich Kopf- und Gliederschmerzen überwogen bei der akuten Hepatitis. Wichtiger war, daß bei rund 65% der Kranken mit chronischer Hepatitis die Beschwerden Monate und Jahre passager, rezidivierend oder konstant bestanden. Somit ist eine erschöpfende und gezielte Anamnese bei allen kritischen Vorbehalten gegenüber den subjektiven Angaben und Beschwerden ein wichtiges differentialdiagnostisches Glied.

Unter den objektivierbaren Symptomen wie Temperaturen, Stuhl- und Urinverfärbungen, die zum größten Teil noch zu Beginn des stationären Aufenthaltes verifiziert werden konnten, fanden sich kaum Unterschiede zwischen akuter und chronischer Hepatitis. Nur die bierbraune Verfärbung des Urins war bei der akuten Hepatitisgruppe annähernd signifikant häufiger, was dem laborchemischen Harnbefund parallel lief.

Wenngleich der Palpationsbefund ein wichtiges Kettenglied in der Diagnose darstellt und die Konsistenz der Leber bei der chronischen derber als bei der akuten Hepatitis nach Popper und Brühl sein soll, so konnte letzteres nur in wenigen Fällen bestätigt werden. Sternnävi und Palmarerytheme waren für die chronische Hepatitis typisch, aber zahlenmäßig nicht repräsentativ

genug. Bei 10% der Gruppe mit akuter Hepatitis trat vorübergehend ein Palmarerythem auf. Nach Kalk und Brühl können auch Sternnävi bei der akuten Hepatitis vorkommen.

Die Laborbefunde stellen ein beherrschendes Kriterium in der Differentialdiagnose dar. Am zuverlässigsten erwiesen sich die Aktivitäten der Transaminasen. Die Auffassungen von Gohr, Schmid und Brühl konnten bestätigt werden, nämlich daß in der Regel bei der akuten Hepatitis die SGPT-Werte höher liegen als die SGOT-Werte, während es sich bei der chronischen Hepatitis genau umgekehrt verhält. Dagegen standen die vorliegenden Ergebnisse im Widerspruch zu den Beobachtungen Schmidts, daß bei einer hochaktiven chronischen Hepatitis die Transaminasen sich zueinander verhalten wie bei der akuten. Die Relation SGPT/SGOT lag bei der akuten Hepatitis somit in der Regel über 1, bei der chronischen unter 1. Bei der statistischen Prüfung mit Hilfe des Wilcoxon-Testes kam das unterschiedliche Verhalten des Quotienten bei der akuten und chronischen Hepatitis bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weit unter 0,05% am deutlichsten zum Ausdruck. Allgemein signifikant höhere Werte der Transaminasen bei der akuten Hepatitis standen im Einklang mit den Untersuchungen in der Literatur, insbesondere mit denen von Schmidt. Interessanterweise fand sich auch ein auffallend höherer Anstieg der alkalischen Phosphatase bei der akuten Hepatitis. Allerdings beziehen sich die Unterschiede nur auf eine leicht bis

mittelgradige pathologische Erhöhung. In der Literatur fehlen darüber genauere Hinweise. Da bei beiden Krankheitsbildern ein unterschiedlicher Grad der Parenchymschädigung vorliegt, könnte damit das abgestufte Verhalten der alkalischen Phosphatase erklärt werden.

Als brauchbar für die Differenzierung einer akuten von einer chronischen Hepatitis erwies sich unter den Leberfunktionstesten die Elektrophorese. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von geringer als o,1% waren bei der chronischen Hepatitis die Albumine stärker gesenkt und die Globuline stärker erhöht als bei der akuten Hepatitis. Das ließ sich auch in der Relation Albumine zu Globuline demonstrieren. Diese Werte blieben bei dem Krankenkollektiv mit chronischer im Verhältnis zu dem mit akuter Hepatitis relativ konstant. Außerdem stiegen an Hand von Verlaufskontrollen die Globuline auf leichte bis mittelgradige pathologische Werte in der Regel erst 3-4 Wochen nach Krankheitsbeginn an. Schmid und Gros haben auf diesen Tatbestand u.a. aufmerksam gemacht.

Parallel, jedoch inkonstanter verhielt sich die Blutsenkungsreaktion, die bei der chronischen wesentlich höher lag als bei der akuten Hepatitis.

Stärkere Lymphozytose begleitet die akute Hepatitis. Diese Aussage wurde jedoch dadurch eingeschränkt, daß die Lymphozyten vorwiegend bei Jugendlichen einen höheren Anteil im Verhältnis zu anderen Blutkörperchen bilden. Das deckt sich mit der stärkeren Anfälligkeit gegenüber der akuten Virushepatitis in dieser Altersgruppe

Atypische Lymphozyten kamen vorwiegend, aber nicht repräsentativ genug bei der akuten Hepatitis vor.
Die Werte des direkten Bilirubins rangierten deutlich, die des Gesamtbilirubins im Serum weniger bei der akuten über der chronischen Hepatitis. Dieses Verhalten korrelierte mit dem der alkalischen Serumphosphatase, wie auch Burke feststellte. Entsprechend überwog bei der akuten Hepatitis die positive Urobilinogenreaktion im Harn. Dagegen war die positive Bilirubinreaktion unbedeutend.
Der Eisenspiegel im Serum lag bei der akuten mittelgradig über dem bei der chronischen Hepatitis. Allerdings waren bei fast genau so vielen Fällen mit chronischer Hepatitis die Werte pathologisch wie bei der akuten. Kühn und Kuntz fanden bei rund der Hälfte der Kranken mit chronischer Hepatitis eine pathologische Erhöhung des Serumeisens. In der vorliegenden Untersuchung waren es vier Fünftel. Die Diskrepanz erklärt sich daraus, daß Kühn und Kuntz auch die anikterischen Fälle von chronischer Hepatitis mit einbezogen.
Ferner war bei der akuten Hepatitis ein leicht höherer Kupferspiegel im Serum zu finden. Die Prothrombinzeit und der Vitamin-K-Test ergaben keine auswertbaren Unterschiede. Ein ständiger niedriger Prothrombinwert, der durch Vitamin-K-Gaben sich nicht normalisieren ließ, sprach für einen Übergang(nach Schmid u.a.)in eine Zirrhose. Diese Fälle waren aber zahlenmäßig zu gering.
Auf die Eiweißlabilitätsproben wurde verzichtet. Es zeigt

sich nämlich, wie Brühl schon 1963 bewies, daß mit der Zahl der Proben die fälschlich positiven Befunde zunehmen. Zudem stellt die Elektrophorese in Verbindung mit der Enzymdiagnostik gegenwärtig eine exaktere Bestimmungsmethode dar, die in den meisten Kliniken die Eiweißlabilitätsproben verdrängt hat(Spengler und Riva).

Die Frage ist, ob die variierenden subjektiven Beschwerden und die klinischen und laborchemischen Erhebungen ausreichen, um eine genaue differentialdiagnostische Aussage zu ermöglichen. Dies muß verneint werden. Es kann sich immer nur um eine Verdachtsdiagnose handeln, die erst durch den bioptischen und laparoskopischen Befund bestätigt wird (Kühn). Nach Schmid sind die laborchemischen Verfahren screening-Teste, die für die Beurteilung des Verlaufes unerläßlich sind. Sinnvoll kombiniert ergeben sie eine ganz bestimmte Konstellation, die die Diagnosestellung erleichtert.

In Zukunft könnten serologische Verfahren wie der spezifische Nachweis des Virusantigens und der von typischen Autoantikörpern auch für die diagnostische Klärung an Bedeutung gewinnen (Popper, Schaffner, Paonetto, Deinhardt).

Über den Vergleich von laborchemischen mit histologischen Befunden bei der Hepatitis schrieben namhafte Autoren (u.a. Brühl, Kalk, Schmid, Wildhirt, Wüst).

Die vorliegenden Ergebnisse bekräftigen die These von Gerlach, Kühn und Schmid, daß primär die Erhöhung der Transaminasen parallel zum Grad der Parenchymschädigung

(=Zellnekrosen und gesteigerte -permeabilität) läuft, während eine Hypergammaglobulinämie, die mit einer Verminderung der Albuminsynthese in der Leberzelle einhergeht, auf eine gesteigerte Mesenchymaktivität schließen läßt. Das erste ist vorwiegend der Fall bei der akuten Hepatitis, letzteres bei der chronischen. Ferner zeigte die relativ erhöhte alkalische Serumphosphatase das Ausmaß der Parenchymschädigung an.

Die Enzymdiagnostik, um die sich Schmidt und Wildhirt aus dem Kalkschen Arbeitkreis besonders verdient gemacht haben, ermöglicht darüber hinaus Veränderungen der Ultrastruktur an der Parenchymzelle gleichsam wie ein 'Seismograph'(Kühn) zu signalisieren, wie sie sonst nur durch die Elektronenmikroskopie in Verbindung mit fluoreszenzmikroskopischen, histochemischen und autoradiographischen Methoden darstellbar sind. Nach dem heutigen Stand der Enzymtopographie ist die SGPT mit der Laktatdehydrogenase lediglich im Zytoplasma anzutreffen, während die SGOT zur Hälfte und die Glutamatdehydrogenase ausschließlich in den Mitochondrien lokalisiert sind. Bei verhältnismäßig geringerer Leberzellschädigung, wie es bei der akuten Hepatitis vorwiegend der Fall ist, treten zunächst die im Zytoplasma vorhandenen Enzyme aus der Zelle aus. Bei stärkerer Läsion, vorwiegend feststellbar bei der chronischen Hepatitis, treten auch die Enzyme aus den Mitochondrien in die Blutbahn über, da dann auch diese in Mitleidenschaft gezogen werden (Gerlach, Manitz, Themann). Insofern

könnten, wie Schmidt und Brühl ausführen, das unterschiedliche Verhalten der Relation SGPT/SGOT bei der akuten und chronischen Hepatitis aus der verschiedenen intrazellulären Verteilung beider Enzyme und ihr Verhalten bei Zellschädigung hypothetisch erklärt werden. Außerdem steht nach Koizumi et al der Grad der Enzymaktivität in einem gleichen Verhältnis zum Gehalt der Leber an sauren Mucopolysacchariden.

Spengler und Riva erklären die geringe und zumeist dem akuten Krankheitsgeschehen 'nachhinkende! Steigerung der gamma-Globuline bei der akuten Hepatitis dadurch, daß diese vorwiegend von Mesenchymzellen, d.h. Zellen des RES, vor allen den Kupfferschen Zellen produziert werden, die bei diesem Krankheitsbild weniger beeinträchtigt sind. Anderseits soll es bei der chronischen Hepatitis zum stärkeren Anstieg der gamma-Globuline extrahepatisch teils durch Bildung unspezifischer und autoimmunbiologischer Abwehrstoffe, teils durch Umleitung resorbierter Aminosäuren kommen. Dagegen scheint die parallel verlaufende Verminderung des Albumins mit der Verteilungsänderung innerhalb der Gesamteiweißfraktion und mit der Störung der Synthese in der Leberzelle zusammenzuhängen.

Abschließend konnte festgestellt werden, daß es lo% Fälle gab, bei denen die aufgestellten klinischen Kriterien versagten, aber anderseits -isoliert betrachtet- auch die histologischen, wenn bei letzteren keine Verlaufskontrollen vorgenommen wurden. Besonders bei der

chronischen Hepatitis ist manchmal die histologische Aussage unzuverlässig, da bei dieser der entzündliche Prozeß sich nicht immer gleichmäßig über das Leberparenchym ausbreitet und auf dem linken Leberlappen beschränkt bleiben kann (Kühn).

Eine akurate diagnostische Abgrenzung zwischen akuter und chronischer Hepatitis im akuten Schub ist insofern nur möglich, wenn die anamnestischen Angaben, die klinischen und laborchemischen Befunde im Zusammenhang mit den histologischen und mit der makroskopischen Betrachtung der Leber bei der Laparoskopie gesehen werden. Dabei erwies sich die Relation SGPT/SGOT und Albumine/Globuline in Verbindung mit dem histologischen Korrelat als am aussagekräftigsten.

5. Zusammenfassung

Bei 116 Fällen akuter und 113 Fällen chronischer Hepatitis, deren Diagnose bioptisch und teilweise laparoskopisch verifiziert werden konnte, wurden klinische Kriterien und Untersuchungsmethoden verglichen und soweit praktikabel mit Hilfe des Wilcoxon- und Chi-Quadrat-Testes statistisch ausgewertet.

Als besonders geeignet, eine akute Hepatitis von dem akuten Schub einer chronischen Hepatitis zu unterscheiden, erwiesen sich die Transaminasen, insbesondere die Relation SGPT/SGOT mit der geringsten Irrtumswahrscheinlichkeit in Verbindung mit der Albumin- und gamma-Globulinfraktion und deren Relation, ferner die Blutsenkungsreaktion sowie unter dem gleichen Aspekt die alkalische Serumphosphatase, das direkte Serumbilirubin und Urobilinogen im Harn.

Dagegen können nur bedingt herangezogen werden Palmarerythem und Lebersternchen, Kopf- und Gliederschmerzen, Eisen im Serum, Lymphozyten und Gesamtbilirubin. Ungeeignet zur diagnostischen Abgrenzung waren Palpationsbefund, Kupfer im Serum, Virocyten, Prothrombinzeit und Vitamin-K-Test sowie alpha- und beta-Globuline.

Bei einer gezielten Anamnese spielen neben der Frage nach der Dauer der Hepatitisprodromi und dem Zeitpunkt ihres Auftretens frühere auf Leberaffektion zu beziehende Krankheitssymptome differentialdiagnostisch eine verwertbare Rolle.

Abschließend wurden die Ergebnisse unter Heranziehung maßgeblicher Literatur diskutiert.

6. Literaturverzeichnis

1. ALEXANDER, M., H.-J. RAETTIG: Infektionsfibel. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1968.

2. ANDERS, W.: Die Epidemiologie der Hepatitis infectiosa. Münch.Med.Wschr. 111, 829-36 (1969).

3. BIANCHI, L.: Pathologische Anatomie der Virushepatitis.(Die akute proliferative Hepatitis, ihre Verlaufsform und Folgezustände). Münch.Med.Wschr. 111, 822-29 (1969).

4. BÜCHNER, F.: Das bioptische histologische Bild der Hepatitis epidemica. Klin.Wschr. 23, 346 (1944).

5. BRÜHL, W.: Falsche Ergebnisse der Leberfunktionsproben bei bioptisch Lebergesunden. Münch.Med.Wschr. 1o5, 286-9 (1963).

6. BRÜHL, W.: Leber- und Gallenwegserkrankungen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1969.

7. CHIRURG, W.K., G.K. MOON, R.K. GERSHON, A.M. PRINCE, H. POPPER: Anicteric hepatitis in Korea. II. Serial histologic studies. Arch.intern.Med. 113, 535 (1964).

8. CONRAD, M.E.: Hepatitis in Military populations. Bull.N.Y.Acad.Med. 45, 167-8o (1969).

9. CREUTZFELD, W.: Untersuchungen über Häufigkeit und Verlauf der ikterischen und anikterischen Transfusionshepatitis. Dtsch.Med.Wschr. 91, 1813 (1966).

1o. DE GROOTE, J. et al.: Einteilung der chronischen Hepatitis. Virchows Arch.Abt.A Path.Anat. 346, 199-2o3 (1969).

11. DEINHARDT, F.: Virushepatitis. Landarzt 43, 893-98 (1967).

12. DOCUMENTA GEIGY : Wissenschaftliche Tabellen. Basel 1968.

13. FAHRLÄNDER, H. u. Mitarbeiter: Chronische virusinduzierte Hepatitis. Schweiz.Med.Wschr. 98, 363 (1968).

14. GALLAGHER, N.D., S.J.M. GOULSTON: Persistent acute viral hepatitis. Brit.med.J. 1, 9o6 (1962).

15. GERLACH, U.: Einige pathophysiologische Grundlagen der klinischen Enzymdiagnostik. Enzymologia 3o, 29 (1966).

16. GERLACH, U.: Ergebnisse von Enzymaktivitätsbestimmungen im Serum bei inneren Krankheiten. Dtsch.Arch.klin.Med. 2o7, 51o (1961).

17. GERLACH, U., G. MANITZ, H. THEMANN: Feinstrukturuntersuchung bei aktiver chronischer Hepatitis unter besonderer Berücksichtigung des Mesenchyms. Acta Hepato-Splenologica 2, 9o-1o5 (1969).

18. GOHR, H.: Die Bedeutung des Leberstoffwechsels für die Erkennung und Beurteilung der Leberkrankheiten unter besonderer Berücksichtigung der Leberfunktionsproben. Wissensch.Beiblatt z.Materia Medica Nordmark 4o (1969).

19. GROS, H., W. HERZOG: Die chronische Hepatitis. Münch.Med.Wschr. 1o5, 2o (1963).

2o. HAUG, H.: Besondere Verlaufsformen der epidemischen Virushepatitis. Münch.Med.Wschr. 1o9, 7o8-15(1967).

21. HAVENS, W.P., J.R. PAUL: Infectious hepatitis and serum hepatitis. In: Viral and Rickettsial infections of man. Lippinicott Comp.Philadelphia. Montreal 1959.

22. HENNEBERG, J.: Zum Problem der Aetiologie der Hepatitis infektiosa. Münch.Med.Wschr. 1o9, 2525 (1957).

23. KALK, H.: Die Virushepatitis und ihre Folgezustände. Epidemiologie und Klinik. Helv.med.Acta 28, 382(1961).

24. KALK, H.: Die chronische Verlaufsform der Hepatitis epidemica in ihrer Beziehung zu ihrer anatomischen Grundlage. Dtsch.Med.Wschr. 72, 3o8 (1947).

25. KALK, H., E. Wildhirt: Lehrbuch und Atlas der Laparoskopie und Leberpunktion. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1962.

26. KALK, H., E. WILDHIRT: Probleme der chronischen Hepatitis. Internist(Berlin), 1, 141 (196o).

27. KOMMERELL, B., P. BARTH: Die chronische Hepatitis. Dtsch.Med.J. 19, 364 (1968).

28. KRUGMANN S., R. WARD, J.R. GILLES: The natural history of infectious hepatitis. Amer.J.Med. 32, 717 (1962).

29. KÜHN, H.A., E. Richter: Pathophysiologie und Klinik der intrahepatischen Cholestase. Med.Klin. 65, 1-7 (197o)

3o. KUNTZ, E., H.A. KUHN: Systematik und Klinik der chronischen Hepatitis. Med.Klin. 64, 22227-41 (1969).

31. LINDNER, H.: Die diagnostische Sicherheit von Laparoskopie und perkutaner Leberbiopsie. Med.Welt 25, 15o3-13 (1968).

32. MAC DONALD, W.C., A. BOGOSH: Chronic hepatitis. Canad.med.Ass.J. 84, 11o5 (1961).

33. MARKOFF, N., KAISER, E.: Krankheiten der Leber- und Gallenwege in der Praxis. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1962.

34. MC COLLUM, R.W.: The natural history of hepatitis. Bull.N.Y.Acad.Med. 45, 127-42 (1969).

35. MOHNIKE, G.: Laborbefunde bei chronischer Hepatitis im Vergleich zu Befunden bei akuter Hepatitis und Lebercirrhose. Dtsch.Gesundh.-Wes. 19, 62o (1964).

36. MOSLEY, J.W., M.A. KENDRICK: Hepatitis as a world problem. Bull.N.Y.Acad.Med. 45, 143-63 (1969).

37. MÜHLER, E.: Aktuelle Probleme der chronischen Hepatitis. Med.u.Ernähr. 8, 172 (1967).

38. MÜTING, D., G. MEHLER: Zur Epidemiologie und Klinik der akuten Hepatitis. Dtsch.Med.Wschr. 93, 1985-9, (1968).

39. NAFTALIS, J., C.M. LEEVY: Clinical Estimation of Liver Size. Amer. J.dig.Dis.n.s. 8, 236 (1963).

4o. PARONETTO, F., E.RUBIN: Piecemeal necrosis as a reflection of immunologic hepatitis injury. In: Aktuelle Probleme der Hepatologie, hsg. von MARTINI. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1962.

41. PICKERT, H., H. HENNING, K. MÜLLER: Über die chronische Hepatitis. Dtsch.Med.J. 14, 221 (1963).

42. POPPER, H.: Die chronische Hepatitis. Internist 7, 8 (1966).

43. POPPER, H.: Pathogenese und Klassifizierung der Lb.-Zirrhose. Med.Klin. 64, 89-92 (1969).

44. POPPER, H., F. SCHAFFNER: Die Leber; Struktur und Funktion. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1961.

45. POPPER, H., F. SCHAFFNER: Die Mesenchymreaktion auf Parenchymschädigung. Zum Problem der chronischen Hepatitis. Med. Welt 2o, 1o82-8, (1965).

46. REDETZKY, H., H. THIELE: Virushepatitis. Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit 1965.

47. RICHTER, E., S. CLAUDITZ, B. LEINWEBER, H.A. KÜHN: Erhöhte Proteinsynthese in Leberpunktaten von Patienten mit akuter Hepatitis. Acta Hepato-Splenologica 15, 382-9 (1968).

48. RICHTERICH, R.: Enzymdiagnostik der Leberkrankheiten. Schweiz.Med.Wschr. 93, 1363 (1963).

49. SARVAN, B., H. BROICHER: Lebererkrankungen im Spiegel der Leberblindpunktion. Dtsch.Med.Wschr. 95, 1o5-1o (197o).

5o. SCHMID, M.: Laboratoriumsbefunde bei chronischer Hepatitis. Dtsch.Med.Wschr. 92, 3o5-9 (1967).

51. SCHMID, M.: Zur Frage der chronischen Hepatitis. Dtsch.Med.Wschr. 92, 257-61 (1967).

52. SCHMIDT, E., F.W. SCHMIDT: Enzym-Bestimmungen im Serum bei Lebererkrankungen. Enzym.biol.clin. 3, 1-52 (1963).

53. SCHMIDT, E., F.W. SCHMIDT: Enzym-Fibel. Mannheim: C.F.Boehringer u.Söhne 1966.

54. SCHMIDT, F.W.: Funktionsdiagnostik von Leberer-krankungen. Internist 8, 431-8 (1967).

55. SCHNEIDER, C.: Morphologische Diagnostik der Leber mit Radioisotopen. Dtsch.Med.Wschr. 91, 819-2o (1966).

56. SELMAIR, H. et al.: Zur Prognose der chronischen Hepatitis.(II. Verlaufsdauer). Dtsch.Med.Wschr. 94, 222o-2,(1969).

57. SHERLOCK, S.: The Treatment of Hepatitis." Bull.N.Y.Acad.Med. 45, 189-21o (1969).

58. SIEDE, W.: Virushepatitis und Folgezustände.Leipzig: Barth 1958.

59. SMETANA, H.F.: The histologic diagnosis of viral hepatitis by needle biopsy. Gastroenterology 26, 612 (1954).

6o. SPENGLER, G.A., G. RIVA: Die Bedeutung der Serum-eiweißuntersuchung in der Leberdiagnostik. Schweiz.Med.Wschr. 93, 1358 (1963).

61. THIEL, H.: Aetiologie, Pathogenese und Diagnostik der chronischen Hepatitis. Dtsch.Gesundh.-Wes. 2o, 413 (1965).

62. VIDO, I. et al.: Zur Prognose der chronischen Hepa-titis.(I. Formen und Entwicklungsstadien). Dtsch.Med.Wschr. 94, 2215-2o (1969).

63. VIDO, I., E. WILDHIRT: Transaminase-Aktivität bei chronischer Hepatitis und Leberzirrhose. Münch.Med.Wschr. 111, 277-81 (1969).

64. VORLAENDER, K.O., W.K. SELBACH: Die Bedeutung der Autoimmunität bei Leberkrankheiten, insbesondere für die chronische Hepatitis. In: H.BEGEMANN, H.A. KÜHN, R.MANCKE: Akute und chronische Leberer-krankungen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1966.

65. WARREN, K.S. et al.: Mouse Hepatitis Virus Infection. Bull.N.Y.Acad.Med. 45, 211-24 (1969).

66. WEBER, E.: Grundriß der biologischen Statistik. Jena: VEB Gustav Fischer 1961.

67. WEISE, H.J.: Rationelle Leberdiagnostik. Fortschr.Med. 82, 325 (1964).

68. WEPLER, W., E. WILDHIRT: Klinische Histopathologie der Leber. STUTTGART: Georg Thieme Verlag 1968.

69. WEPLER, W.: Zur Differentialdiagnose der Leberkrank-heiten im Leberpunktat. Internist 3, 7 (1962).

7o. WILDHIRT, E.: Abgrenzung der Indikation zur Laparos-kopie und perkutanen Leberbiopsie bei Leberkrank-heiten. Med.Klin. 64, 287 (1969).

71. WILDHIRT, E.: Die persistierende Hepatitis. Landarzt 43, 9o6-9 (1967).

72. WILDHIRT, E.: Leberfunktionsdiagnostik der anikte-rischen Hepatopathien in der Praxis. Ärztl.Prax. 17, 963 (1965).

73. WÜST, H. EWE, K. ELSTER, K. u.H. SCHÖN: Vergleich von Transaminase-Aktivität im Serum und histologi-schen Leberbefund bei akuter und chronischer Leber-erkrankung. Z.Gastr.ent. 1, 47-53 (1963).

74. WUHRMANN, F.: Aktuelle klinische Probleme bei Leber- und Nierenleiden (I). Med.Welt 16, 1o4o-6 (1968).

75. ZOLLINGER, H.U.: Pathologische Anatomie der Virus-hepatitis.(Die dystrophische und zirrhotische Form. Münch.Med.Wschr. 111, 817-22 (1969).

Frau Professor Dr. med. Meta Alexander möchte ich für die Überlassung des Themas und für die mannigfaltige und freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Dissertation meinen besonderen Dank aussprechen.

Desgleichen danke ich den Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Statistik und Dokumentation an der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof.Dr.Dr.G. Fuchs) für die wertvollen Ratschläge bei der Anwendung statistischer Verfahren.

Lebenslauf

Am 7.1.1932 wurde ich als viertes Kind des Diakons Ludwig Krumsdorf und seiner Ehefrau Toni, geb.Wieland, in Forst, Niederlausitz,geboren.
Nach dem Besuch der Grundschule und Oberschule im sächsischen Geringswalde und Rochlitz studierte ich Theologie in Halle und Leipzig. Nach einem fünfjährigen Weiterbildungsaufenthalt in Nordamerika begann ich 1961 das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin, wo ich am 11.9.1968 das Staatsexamen bestand.
Nach einjähriger Tätigkeit als Medizinalassistent wurde mir am 7.1.197o die Approbation als Arzt erteilt.

difo-druck schmacht · bamberg